

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. August 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/070753 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07K 5/065**,
A61K 38/05, 9/12, C07D 401/14, 401/239, 401/213,
401/211, A61K 31/517, A61P 25/06

& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01482

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. Februar 2003 (14.02.2003)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **TRUNK, Michael**
[DE/DE]; Selztalstrasse 44, 55218 Ingelheim am Rhein
(DE). **WEILER, Claudius** [DE/DE]; An der Selzer Mühle
28, 55218 Ingelheim-Grosswinterheim (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 06 770.8 19. Februar 2002 (19.02.2002) DE

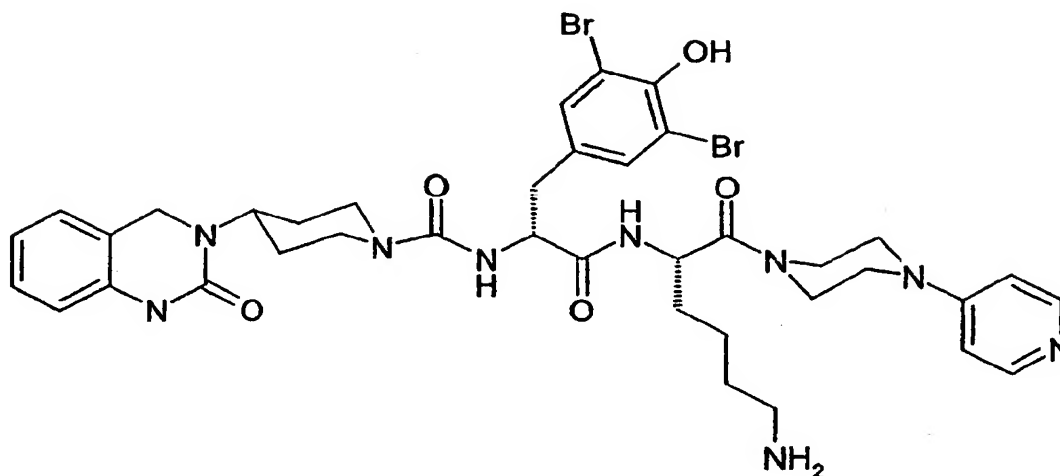
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A POWDER INHALANT CONTAINING A SALT OF THE CGRP ANTAGONIST
BIBN4096

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PULVERINHALATIVUMS ENTHALTEND EIN SALZ DES
CGRP-ANTAGONISTEN BIBN4096



(57) Abstract: The invention relates to salts of the active substance 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine [BIBN4096] of formula (I). The invention also relates to the production of these salts, a method for producing a powder inhalant containing a salt of the active substance BIBN4096, and to the powder inhalants themselves that can be obtained by using said method.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Salze der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine [BIBN4096] der Formel (I), deren Herstellung, ein Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums enthaltend ein Salz des Wirkstoffs BIBN4096 sowie die mittels des Verfahrens erhältlichen Pulverinhalativa.



WO 03/070753 A1



SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

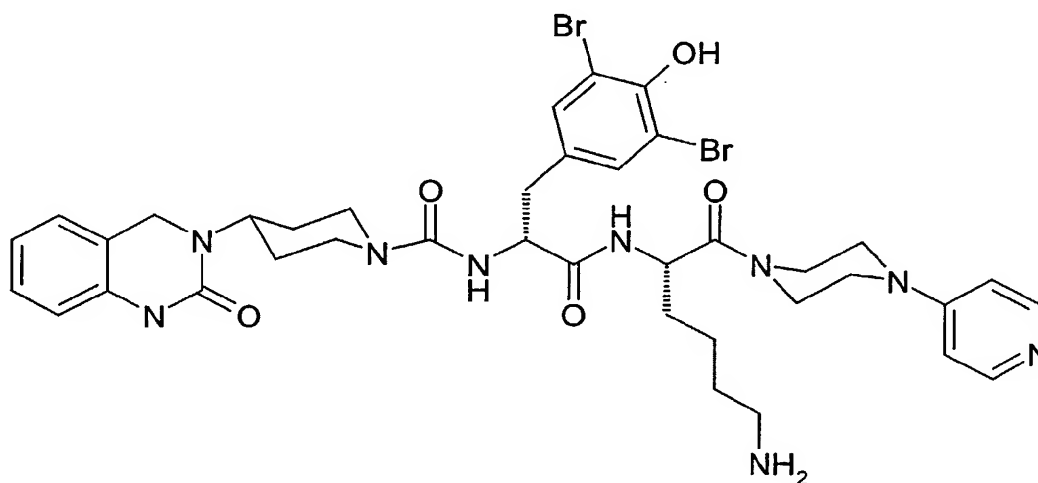
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums enthaltend ein Salz des CGRP-Antagonisten BIBN4096

Die Erfindung betrifft Salze der Substanz 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-
5 oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
[BIBN4096] der Formel I, die unter Normalbedingungen (T < 50°C, relative Feuchte
< 75%) in ihrem amorphen Zustand stabil vorliegen, Verfahren zu deren Herstellung,
die Verwendung dieser Salze zur Herstellung eines Arzneimittels der Applikations-
form Pulverinhalativum, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit CGRP-
10 antagonistischen Eigenschaften, sowie ein Verfahren, mit Hilfe dessen in einem
einzigem Schritt die thermodynamisch stabilen bzw. stabilisierten Salze des
Wirkstoffs im amorphen Zustand zu Mikropartikeln verarbeitet werden können.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren fallen die Salze in Form von sphärisch
nanostrukturierten Mikropartikeln an, die zur Herstellung von Pulverinhalativa
15 geeignet sind, bei denen keine weiteren Hilfsstoffe oder Zuschlagsstoffe (Träger-
materialien) benötigt werden, um ein technisch handhabbares Pulver, das sich direkt
weiterverarbeiten lässt und das ausgezeichnete Eigenschaften hinsichtlich der
Dispergierbarkeit aufweist und bezüglich seiner kohäsiven Eigenschaften
ausreichend gut verarbeitbar ist, zu erhalten. Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind
20 die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Pulverinhalativa.

Formel I:



Stand der Technik

BIBN4096 stellt einen hochwirksamen CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Migräne dar, dessen Applikation mittels klassischer Darreichungsformen nicht auf oralem Wege möglich ist, da die Substanz sowohl als Wirkstoffbase als auch in Form ihrer Salze oral nur eine geringe Bioverfügbarkeit aufweist.

Bei der Applikationsform Pulverinhalativa werden Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, mittels Pulverinhalatoren in die Lunge ausgebracht. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter pulverförmiger Inhalationsaerosole, die beispielsweise ein HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten, erfolgen.

Dabei werden die Mikropartikel des reinen Wirkstoffes durch die Atemwege auf der Lungenoberfläche z.B. in den Alveolen mittels des Inhalationsvorganges appliziert. Diese Partikel sedimentieren auf der Oberfläche und können erst nach dem Lösevorgang durch aktive und passive Transportvorgänge im Körper aufgenommen werden.

Bekannt in der Literatur sind Inhalationssysteme, in denen der Wirkstoff entweder als mikronisierte Suspension in einem passenden Lösungsmittelsystem als Träger vorliegt oder in Form eines trockenen Pulvers.

Üblicherweise werden Pulverinhalativa z.B. in Form von Kapseln zur Inhalation auf Basis der allgemeinen Lehre, wie sie in DE-A-179 22 07 beschrieben ist, unter Verwendung der chemisch stabilsten Form des Wirkstoffs hergestellt. Dabei werden pharmazeutische Präparate, hergestellt durch Mischen eines fein zerteilten Medikaments mit einem gröberen Trägermedium, in einem Luftstrom durch ein sogenanntes "Staubfließverfahren" unter Ausnutzung der Saugfunktion des Inhalators als Hauptenergiequelle dispergiert.

Ein kritischer Faktor bei solchen Mehrstoffsystemen ist eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Pulvermischung. Weiterhin ist eine zusätzliche Belastung der Lunge durch den Trägerstoff gegeben sowie das Auftreten von unerwünschten Wechselwirkungen, was zu Kompatibilitätsproblemen führen kann.

Ein bedeutender Aspekt bei der inhalativen Applikation des Wirkstoffes ist, dass nur Teilchen einer bestimmten aerodynamischen Größe in das Zielorgan Lunge gelangen. Die Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Submikronbereich. Solche Partikel werden üblicherweise durch
5 Mikronisierung (Luftstrahlmahlung) erzeugt. Daraus ergibt sich oftmals, dass solche Partikel durch diesen mechanischen Schritt hinsichtlich ihrer Kristalleigenschaften komplex zusammengesetzt sein können. Ebenso bedingt die geometrische Form der Partikel des Ausgangsmaterials die morphologischen Eigenschaften des Mikronisats.

10 Neben dem Strahlmahlverfahren, wobei dem Luftstrahlmahlverfahren besondere Bedeutung zukommt, ist es auch möglich, ein geeignetes Mikronisat über Alternativverfahren herzustellen. Geeignete Mikronisierverfahren zur Herstellung von Mikropartikeln im Submikronbereich sind z.B. das Fällungsverfahren einschließlich
15 der Verfahren, bei denen der Wirkstoff durch Einengen des Lösungsmittels über die maximale Löslichkeit hinaus als nicht-kristalliner Feststoff (amorph) abgeschieden werden kann, die Fällung mittels superkritischer Gase, wie z.B. das RESS- oder das PGSS-Verfahren (J. Jung, M. Perrut: *Particle Design Using Supercritical Fluids*, J. Supercrit. Fluids 20 (2001), 179-219), das GASR-Verfahren (M.P. Gallagher et al.: *Gas Antisolvent Recrystallization*, Am. Chem. Soc. (1989)), das PCA-Verfahren (D.J.
20 Dixon, K.P. Johnston: *Polymeric Materials Formed by Precipitation with compressed Fluid Antisolvent*, AIChE Journal (1993, Vol. 39(1), 127), die Gefriertrocknung, die Sprühtrocknung oder eine Kombination aus mehreren der vorstehend genannten Verfahren.

25 Literaturbekannt ist, dass mittels Sprühtrocknung lungengängige Partikel mit einer Größe zwischen 0.5 µm und 10 µm, bevorzugt zwischen 0.5 µm und 6 µm, hergestellt werden können. Üblicherweise werden aus solchen Sprühtrocknungspartikeln in Anlehnung an oben zitiertes Verfahren (DE-A-179 22 07) technisch handhabbare Formulierungen hergestellt, die eine ausreichende Dispergierbarkeit bei der
30 medizinischen Anwendung (Inhalation) aufweisen [Y.-F. Maa, P.-A. Nguyen, J.D. Andya, N. Dasovich, T.D. Sweeny, S.J. Shire, C.C. Hsu, *Pharmaceutical Research*, 15, No. 5 (1998), 768-775; M.T. Vidgrén, P.A. Vidgrén, T.P. Paronen, *Int. J. Pharmaceutics*, 35 (1987), 139-144; R.W. Niven, F.D. Lott, A.Y. Ip, J.M. Cribbs, *Pharmaceutical Research*, 11, No. 8 (1994), 1101-1109].

Neben diesen Beispielen gibt es weitere, vor allem von pharmazeutischen Unternehmen vorgestellte Herstelltechniken auf Basis von Sprühtrocknungsverfahren, die spezielle Formulierungen für Pulverinhalativa beschreiben.

- 5 Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität sowie technischen Eigenschaften verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

10

Problemstellung

Die komplexe Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand primär in der Bereitstellung einer bioverfügbaren Formulierung für die Salze des hochwirksamen CGRP-Antagonisten BIBN4096. Die erfindungsgemäße Formulierung sollte zur
15 Behandlung der akuten, bei Migräne sehr plötzlich eintretenden Schmerzzustände einen schnellen Wirkungseintritt zeigen. Das bedeutet, dass eine rasche Aufnahme des Wirkstoffs und ein schneller Anstieg des Plasmaspiegels gewährleistet sein müssen.

20

Daher bestand die Aufgabe weiterhin in der Bereitstellung neuartiger, ausreichend stabiler Salze von BIBN4096, die in besonderer Art und Weise zur Herstellung von Pulverinhalativa geeignet sind, welche ohne Zusätze von Trägermaterialien -zur Vermeidung der daraus resultierenden Probleme bei der Verabreichung als
25 Mehrstoffgemisch- direkt einsetzbar sind. Die einzelnen sphärisch nanostrukturierten Mikropartikel des Pulvers sollten daher sowohl von ihrer Partikelgröße (Aerodynamik) als auch bezüglich ihrer Dispergierbarkeit geeignet sein, inhalativ dargereicht zu werden. Ferner sollte die Formulierung in möglichst wenigen Arbeitsschritten zugänglich und das Pulver technisch bezüglich seiner kohäsiven Eigenschaften
30 ausreichend gut verarbeitbar sein.

Beschreibung der Erfindung

Ein schneller Wirkungseintritt zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen sowie ein hoher Plasmaspiegel der Salze des Wirkstoffs BIBN4096 innerhalb kürzester Zeit lässt sich neben der intravenösen Gabe am besten über die Lunge als Aufnahmeorgan realisieren.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschend gefunden, dass die Salze von BIBN4096 durch eine inhalative Darreichung in ausreichendem Maße bioverfügbar gemacht werden können. Es hat sich herausgestellt, dass bei inhalativer Gabe des Wirkstoffs in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel eine Bioverfügbarkeit von ca. 60% bezogen auf den Feinanteil der Formulierung (entspricht FPD bestimmt nach USP 24 Suppl. 2000) erreicht werden kann.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin [BIBN4096] der Formel (I).

Ein bevorzugter erster Gegenstand sind diejenigen Säureadditionssalze, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -*p*-Toluolsulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat, -Lactat, -Succinat, -Gluconat, -Acetat, -Formiat, -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat und -Hydroxysuccinat, wobei das 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, das -Sulfat und das -Hydrobromid besonders bevorzugt und das 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid ganz besonders bevorzugt sind.

Die vorstehend genannten Salze liegen unter Normalbedingungen ($T < 50^{\circ}\text{C}$, relative Feuchte $< 75\%$) in einem stabilen, amorphen Zustand vor.

Sie können analog literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise lassen sich die Salze durch Lösen der Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel wie Wasser oder einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, Zugabe der entsprechenden Säure im Überschuss, bevorzugt durch Zugabe von 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der entsprechenden Säure, und anschließend Entfernen des Lösungsmittels z.B. unter vermindertem Druck mittels eines Rotationsverdampfers, durch Gefriertrocknung, durch Sprühtrocknung oder vergleichbaren Verfahren, bei denen der Lösung das Lösungsmittel entzogen wird, darstellen. Weitere Verfahren sind diejenigen, bei denen die Substanz über eine Anreicherung im Lösungsmittel, wobei eine Übersättigung erreicht wird, als Feststoff gewonnen werden kann.

Ein zweiter Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend erwähnten Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser und einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, gelöst wird,

(b) die so hergestellte Lösung mit einem Überschuss der Säure, bevorzugt mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der Säure, versetzt wird und

(c) das Lösungsmittel entfernt wird.

Bei dem vorstehend genannten Verfahren wird das Lösungsmittel bevorzugt mittels Sprühtrocknung entfernt.

Weiterhin wurde gefunden, dass sich die Salze des Wirkstoffs BIBN4096 durch ein ausgezeichnetes Lösungsverhalten von $>> 1 \text{ mg/ml}$ in Wasser bei einem pH-Wert von 7 auszeichnen. Sie zeichnen sich ebenfalls durch spezielle physikalische und physikochemische Eigenschaften aus, die zu einer verbesserten pharmakolo-

gischen/pharmakokinetischen Wirkung bei inhalativer Anwendung der Substanz führen.

Dabei liegen die Vorteile in besonderen pharmakologischen/pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmter Salzformen der Wirksubstanz begründet, was dazu führt, dass einhergehend mit der sehr guten Löslichkeit eine umfangreiche und/oder sehr schnelle Verfügbarkeit gegeben ist. Die Verfügbarkeit der Substanz -sowohl quantitativ, bezogen auf die verabreichte Wirkstoffmenge, als auch bezogen auf einen möglichst schnell zu erreichenden hohen Plasmaspiegel- wird neben den biochemischen Eigenschaften der Substanz auch durch physikochemische Eigenschaften bedingt. Sofern ein Feststoff -wie im Falle eines Pulverinhalativums- verabreicht wird, sind im speziellen hierbei die Parameter absolute Löslichkeit im Umgebungsmedium als auch Lösungsgeschwindigkeit im Umgebungsmedium als Funktion der lokalen Konzentration des Wirkstoffes und der Zeit zu berücksichtigen. Während hingegen z.B. für orale Darreichungen, bei denen sich der Wirkstoff bedingt durch die Formulierung möglichst schnell im Umgebungsmedium verteilt, die oben genannten Parameter aufgrund der geringen lokalen Konzentration des Wirkstoffes gegebenenfalls eine untergeordnete Rolle spielen können und somit diese Parameter nicht bzw. nur bedingt durch die Salzform gesteuert werden, sondern üblicherweise mittels spezieller Formulierungen beeinflusst werden, sind diese physikalisch-chemischen Eigenschaften für Pulverinhalativa von großer Bedeutung.

Durch weitere technische Bearbeitung können aus den vorstehend genannten Salzen neuartige, stabile Formulierungen für Pulverinhalativa unter Verzicht eines Trägermaterials hergestellt werden. Prinzipiell können diese Salze durch geeignete Mikronisierungsverfahren in eine Partikelgröße $< 10 \mu\text{m}$ überführt werden, die dann beispielsweise durch Zumischung von Hilfsstoffen in die geeignete Form (Pulvermischung) gebracht werden, so dass dadurch die technischen Eigenschaften wie Verarbeitbarkeit und Stabilität des Produktes gewährleistet wird. Diese Pulvermischungen können prinzipiell in vordosierten Systemen (z.B. Inhaletten) oder auch in geeigneten Mehrdosissystemen ihre Anwendung finden.

Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines der vorstehend genannten Säureadditionssalze zur Herstellung des erfindungsgemäßen Pulverinhalativums zur Behandlung von Migräne.

5 Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass die Salze von BIBN4096 durch ein Sprühtrocknungsverfahren überraschenderweise morphologisch so verändert werden können, dass ein derart hergestelltes Pulver ohne weitere Schritte, vor allem ohne die Notwendigkeit des Mischens mit einem gröberen Trägermaterial, direkt in ein Primärpackmittel abgefüllt werden kann und aus diesem heraus mittels eines
10 Pulverinhalationsdevices zur Inhalation ausgebracht werden kann.

Dabei kann das Herstellverfahren so gesteuert werden, dass die Partikel in geeigneter Korngröße vorliegen, üblicherweise zwischen 0.1 und 10 µm und diese Partikel solche Oberflächeneigenschaften besitzen, dass diese leicht verwirbelbar/dispergierbar sind.

15

Es wurde ferner gefunden, dass die Partikelmorphologie einschließlich der Partikelgröße maßgeblich durch die Wahl der Prozessparameter und Herstellparameter gezielt gesteuert werden kann. Dabei ist es überraschend, dass Pulver dieser Substanz, die mittels "klassischem" Strahlmahlverfahren mikronisiert wurden
20 und in einem vergleichbaren Korngrößenspektrum vorliegen, sich jedoch morphologisch von Partikeln, die gemäß dieser Erfindung hergestellt wurden, bezüglich ihrer Oberflächeneigenschaften/Partikel-Partikel-Wechselwirkungen grundsätzlich unterscheiden. Dies zeigt sich daran, dass sich der Qualitätsparameter "Fine Particle Fraction of Delivered Dose" (z.B. nach Methode zur Bestimmung der
25 "Aerodynamic Particle Size Distribution" - USP 24 oder Pharm. Eur. Suppl. 2000) um den Faktor 10 und mehr verbessert. Da gleichzeitig auf ein Trägermaterial in der Formulierung verzichtet werden kann, verbessert sich bei vorgegebener applizierbarer Pulvergesamtmenge die tatsächlich dem Patienten verfügbare absolute Wirkstoffdosis um einen noch bedeutend höheren Faktor.

30

Das erfindungsgemäße Herstellverfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in geeigneter Weise gelöst, versprüht und in einem Sprühturm getrocknet wird. Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen

Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Massenkraftabscheiders (z.B. Zyklon) und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt. Die so hergestellten Mikropartikel zeichnen sich dabei durch spezielle Werte hinsichtlich Partikelgröße, spezifischer Oberfläche und Morphologie aus.

Als geeignete Lösungsmittel haben sich Wasser oder ein wässriges Puffersystem vom pH-Wert zwischen 6 und 8 herausgestellt. Dabei wird der als freie Base vorliegende Wirkstoff erfindungsgemäß in einer wäßrigen Lösung, die entsprechend der zu lösenden Wirkstoffmenge mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten einer Säure versetzt wird, in Form des entsprechenden Salzes in Lösung gebracht. Als Säuren werden dabei erfindungsgemäß bevorzugt anorganische Säuren, wie beispielsweise die Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Kohlensäure, Methansulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure, Fruchtsäuren, wie beispielsweise die Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure oder Gluconsäure, Carbonsäuren, wie beispielsweise die Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Hexansäure, sowie weitere organische Säuren, wie beispielsweise die Oxalsäure, Fumarsäure, Mandelsäure oder Maleinsäure verwendet, wobei die Verwendung von Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure und insbesondere die Verwendung von Salzsäure von besonderer Bedeutung ist.

Die Einstellung der Wirkstoffkonzentration dient primär dazu, den Prozess wirtschaftlich zu gestalten. Dabei sind jedoch der einzustellenden Wirkstoffkonzentration Grenzen gesetzt, die dadurch vorgegeben werden, dass die Oberflächeneigenschaften und die Morphologie der Partikel durch ein bestimmtes Verhältnis zwischen Tropfengröße und Feststoffkonzentration optimiert werden können. Üblicherweise ist eine Konzentration zwischen 0.5 und 25% Gewichtsprozent, in bevorzugter Art und Weise zwischen 1 und 20 Gewichtsprozent, in sehr bevorzugter Art und Weise zwischen 2 und 10 Gewichtsprozent zu wählen. Die Tropfengröße ist ein entscheidender Parameter zur Erzeugung inhalierbarer Partikel. In Abhängigkeit der verwendeten Düse ist der Sprühgasdurchsatz in Kombination mit dem Lösungsdurchsatz so zu wählen, dass die gewünschte Tropfengröße erzielt wird. Da es eine Vielzahl von Parameter-Kombinationen Düse-Sprühgasdurchsatz-Lösungsdurchsatz

gibt, die zu einer geeigneten Tropfengröße führen, wird eine sinnvolle Spezifizierung des Verfahrens über die Tropfengröße getroffen, welche beim Prozess gewählt werden soll. Diese kann durch den Kennwert X_{50} (Medianwert = Teilchengröße/Tropfengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt bezüglich der Volumenverteilung der einzelnen Teilchen/Tropfen), der im Bereich zwischen 1.5 μm und 30 μm , bevorzugt zwischen 1.5 μm und 20 μm , besonders bevorzugt zwischen 1.5 μm und 8 μm , liegen sollte, sowie den Kennwert $Q_{(5.8)}$ (entspricht der Teilchenmenge, die bezogen auf die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von 5.8 μm liegt), der zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100% und besonders bevorzugt zwischen 50% und 100% liegen sollte, charakterisiert werden.

Technisch umgesetzt wird dies, in dem eine entsprechende kommerzielle Düse, z. B. Ein- oder Mehrstoffdüsen, die in Abhängigkeit der Düsenparameter (z. B. Rotationsgeschwindigkeit bei Rotationszerstäubern oder angesetztem Zerstäubungsdruck und des daraus resultierenden Massestroms des Zerstäubungsgases bei Zweistoffdüsen) sowie der Spray-Rate (Volumenstrom "Sprühlösung") diese Charakteristika aufweist, eingesetzt wird. Neben den besonderen Bedingungen, die im eigentlichen Sprühprozess eingehalten werden müssen, um geeignete Tröpfchen für den Trocknungsprozess zu generieren, zeigt sich, dass die Oberflächeneigenschaften der Partikel auch durch die Wahl der Trocknungsparameter positiv/gezielt beeinflusst werden können. Die entscheidenden Kenngrößen, die in den Trocknungsschritt einfließen, sind Eingangs- und Ausgangstemperatur des Trocknungsgases, sowie der Volumenstrom des durchgesetzten Trockengases.

Es ist zu beachten, dass die Tropfen mit geeigneter Tropfengröße so durch die Trocknungskammer geführt werden, dass die Tröpfchen und die getrockneten Partikel nicht oder nur geringfügig in Berührung mit der Wand des Sprühturms kommen. Dies wird durch Düsen mit entsprechendem Sprühkegel, durch einen Sprühturm mit geeignetem Durchmesser und durch die Strömungsbedingungen in der Apparatur erzielt. Die Ausgangstemperatur muss für den Prozess so angepasst werden, dass das Pulver einen ausreichend geringen Restlösemittelgehalt aufweist und somit eine ausreichende chemische und physikalische Stabilität erreicht wird. Diese ist idealerweise gegeben, wenn die Ausgangs-Temperatur im Bereich der Siedetemperatur des Lösungsmittels bzw. gering darüber gehalten wird. Dagegen ist die Einlasstemperatur des Trocknungsgases so zu wählen, dass in Kombination mit

dem Parameter Volumenstrom "Trocknungsgas" sowie Spray-Rate das Trocknen so schonend abläuft, dass Partikel mit geeigneten Oberflächeneigenschaften entstehen.

Ein vierter Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung eines
5 Pulverinhalativums, umfassend die Schritte

(a) Lösen des Wirkstoffs BIBN4096 in Wasser oder einem wäßrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, enthaltend
10 entsprechend der zu lösenden Wirkstoffmenge einen Überschuss, bevorzugt 0.9 bis 1.1 Äquivalente, einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, wobei der Wirkstoff in das entsprechende Salz übergeführt wird,

(b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert X_{50} im Bereich von
15 1.5 bis 30 μm , bevorzugt von 1.5 bis 20 μm , besonders bevorzugt von 1.5 bis 8 μm , und $Q_{(5,8)}$ zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 50% und 100%, erzielt wird,

(c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:
20

- einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100 °C bis 350 °C, bevorzugt zwischen 120 °C und 250 °C und besonders bevorzugt zwischen 130 °C und 200 °C,

- einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40 °C bis 120 °C (vgl. Beispiel),

- einem Volumenstrom des Sprühgases von 1 Nm^3/h bis 15 Nm^3/h ,

- einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15 Nm^3/h bis 1500 Nm^3/h , bevorzugt von 15 Nm^3/h bis 150 Nm^3/h , und

- (d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trockungsgasstrom auf übliche Weise.

Die erfindungsgemäß dargestellten Partikel weisen eine hohe physikalische Stabilität auf. Insbesondere ermöglichen die Partikeleigenschaften bei der Anwendung als Pulverinhalativum einen hohen Feinanteil bei der Ausbringung, technisch bestimmt z.B. mittels Kaskadenimpaktormessung (Andersenkaskaden-Impaktor, nach USP 24 bzw. Pharm. Eur. Suppl. 2000). Typischerweise ist der Anteil der Partikel nach dieser Methode, die kleiner als 5 µm (aerodynamisch) sind, größer 15%, es werden dabei zum Teil sogar Feinanteile von mehr als 50% erreicht. Neben diesem Key-Parameter für Inhalativa zeichnet sich das Pulver dadurch aus, dass es sich mit gängigen technischen Verfahren weiterverarbeiten lässt. Gekennzeichnet sind so hergestellte Pulver durch die physikochemischen Parameter Partikelgröße, z.B. gemessen mittels Laserbeugung, sowie spezifische Oberfläche, z.B. gemessen mittels Mehrpunkt B.E.T. Messung. Für den Kennwert $Q_{(5,8)}$ liegt die Partikelgröße so hergestellter Pulver typischerweise zwischen 50% und 100% sowie für den Parameter X_{50} zwischen 1 µm und 6 µm. Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt sind, weisen dabei typischerweise Werte für die Spezifische Oberfläche zwischen 1 m²/g und 20 m²/g, idealerweise zwischen 1 m²/g und 10 m²/g auf. Geometrisch weisen Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt werden, Partikelformen auf, die je nach Versuchsbedingung zwischen den Extrema "Kugelform", "Kugelform mit Hohlraum, evtl. mit Loch", "Kugelform mit nach innen-geformten Wölbungen", sowie "zusammengefallene Hohlkörper" beschrieben werden können. Rasterelektronenmikroskopisch ist die Oberfläche solcher Partikel weitestgehend glatt bzw. an der Oberfläche (sphärisch) nanostrukturiert.

Ein fünfter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Pulverinhalativum, enthaltend eines der vorstehend erwähnten Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin [BIBN4096] der Formel (I) in Form von Mikropartikeln, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen $1 \text{ m}^2/\text{g}$ und $20 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweisen, bevorzugt zwischen $1 \text{ m}^2/\text{g}$ und $10 \text{ m}^2/\text{g}$,

(b) der Kennwert $Q_{(5,8)}$ zwischen 50% und 100 % und

5

(c) der Parameter X_{50} zwischen $1 \text{ }\mu\text{m}$ und $6 \text{ }\mu\text{m}$ liegt.

Ein sechster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Pulverinhalativum, erhältlich nach einem voranstehend genannten erfindungsgemäßen Verfahren.

Experimenteller Teil

1) Meßverfahren

5 a) Bestimmung der Partikelgröße mittels Laserbeugung (Frauenhoferbeugung):

Meßmethode: Zur Bestimmung der Partikelgröße wird das Pulver mittels Dispergiereinheit einem Laserbeugungs-Spektrometer zugeführt. Unter dem Medianwert X_{50} versteht man die Teilchengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt. Der $Q_{(5,8)}$ – Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Teilchen, die eine Größe unterhalb von $5.8 \mu\text{m}$ aufweisen.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec

Software: WINDOX 4

Dispergiereinheit: RODOS / Dispergierdruck: 3 bar

Brennweite: 100 mm [Meßbereich: $0.9 \dots 175 \mu\text{m}$]

Auswertemodus: HRLD (V 4)

20 b) Bestimmung der Spezifischen Oberfläche:

Meßmethode: Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoffatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über den Druckabfall im System bestimmt und die spezifische Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff und der Probeneinwaage berechnet.

Meßgerät: Tri Star Multi Point BET, Fa. Micromeritics

Ausheizstation: VacPrep 061, Fa. Micromeritics

Ausheizen: ca. 12 h / 40 °C

Analysenparameter

| | | |
|----|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| | Probengefäß: | ½ inch; mit "filler rod" |
| 5 | Analyseverfahren: | 16 Punkt BET Oberflächenbestimmung 0.05 bis 0.20 p/p0 |
| | absolute Druck-Toleranz: | 5.0 mm Hg |
| | relative Druck-Toleranz: | 5.0% |
| | Evakuierungs-Geschwindigkeit: | 50.0 mm Hg/Sekunde |
| 10 | Evakuierungsschwellenwert: | 10.0 mm Hg |
| | Evakuierungsdauer: | 0.1 h |
| | Leervolumen: | Dewargefäß-Absenkung, t: 0.5 h |
| | Haltezeit: | 20 Sekunden |
| | Minimale Gleichgewichts- | |
| 15 | einstellungsdauer: | 600 Sekunden |
| | Adsorbens: | Stickstoff |

c) Bestimmung der Tropfengröße mittels Laserbeugung (nach Mie):

| | | |
|----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 | Meßgerät: | Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec |
| | Software: | WINDOX 4 |
| | Brennweite: | 100 mm [Meßbereich: 0.9.....175 µm] |
| 25 | Meßmethode: | Die Ermittlung der Tropfengröße erfolgt, indem die Düse aus dem Sprühtrockner herausgenommen wird und der Spray im oberen Drittel des Sprühkegels zentrisch in den Laserstrahl gebracht wird. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur mit Wasser als Referenzmedium unter ansonsten gleichen Bedingungen. |

2) Beispiele für Sprühparameter

Beispiel 1: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

5

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 10 g BIBN4096 in 100 ml einer 0.115 mol / L HCl |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | 71% |
| X_{50} | 3.9 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 9 ml/min |
| Sprühdruk (<i>Düsentyp</i>) | 4.6 bar Überdruck (N ₂) <i>(BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)</i> |
| Volumenstrom "Zerstäubungsdruck" (<i>Düsentyp</i>) | 2211 Normliter / h <i>(BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)</i> |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 100 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 30 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 2: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 9.1 g/100g |
| Lösungsmittel: | 0.115 mol / L HCl |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | < 10% |
| X_{50} | 13 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.54 L / h |
| Sprühdruk (<i>Düsentyp</i>) | 1.0 bar Überdruck (N ₂) (<i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm,</i> <i>Art.-Nr. 04364</i>) |
| Massenstrom Sprühgas. <i>Düsentyp</i> | 0.72 kg / h (<i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm,</i> <i>Art.-Nr. 04364</i>) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 104 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35–36 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 3: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 4.0 g/100g |
| Lösungsmittel: | 0.05 mol / L HCl |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) X_{50} | 69% 5 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.63 L / h |
| Sprühdruk (Düsentyp) | 6.1 bar Überdruck (N ₂) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Massenstrom Sprühgas (Düsentyp) | 3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 98-99 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 4: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 10.3 g/100g |
| Lösungsmittel: | 0.13 mol / L HCl |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | 69% |
| X_{50} | 5 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.63 L / h |
| Sprühdruk (Düsentyp) | 6.1–6.2 bar Überdruck (N ₂) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Massenstrom Sprühgas Düsentyp | 3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 98–101 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 5: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 2 g/100g |
| Lösungsmittel: | 0.012 mol / L Schwefelsäure |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | 39% |
| X_{50} | 7.0 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.54 L / h |
| Sprühdruk (Düsentyp) | 3.3–3.5 bar Überdruck (N ₂) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Massenstrom Sprühgas Düsentyp | 2.1 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 101 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 6: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 5g/100g |
| Lösungsmittel: | 0,02 mol / L Citronensäure |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | 55% |
| X_{50} | 5.5 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.54 L / h |
| Sprühdruk (Düsentyp) | 4.4–4.6 bar Überdruck (N ₂) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Massenstrom Sprühgas Düsentyp | 2.8 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 99 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 7: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 10 g/100g |
| Lösungsmittel: | 0.06 mol / L Weinsäure |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | 60% |
| X_{50} | 5.3 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.54 L / h |
| Sprühdruk (Düsentyp) | 4.7–4.9 bar Überdruck (N ₂) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Massenstrom Sprühgas Düsentyp | 3 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 101 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 8: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 20 g/100g |
| Lösungsmittel: | 0.26 mol / L HBr |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | 69% |
| X_{50} | 5.1 µm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.54 L / h |
| Sprühdruk (Düsentyp) | 6 bar Überdruck (N ₂) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Massenstrom Sprühgas Düsentyp | 3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 100 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

Beispiel 9: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Konzentration Lösung | 5g/100g |
| Lösungsmittel: | 0.06 mol / L Methansulfonsäure |
| Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H ₂ O bei Raumtemperatur) | 69% |
| X_{50} | 5.1 μm |
| Volumenstrom "Sprührate" | 0.54 L / h |
| Sprühdruk (Düsentyp) | 6 bar Überdruck (N ₂) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Massenstrom Sprühgas Düsentyp | 3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364) |
| Eingangstemperatur | 150 °C |
| Ausgangstemperatur | 100 °C |
| Volumenstrom "Trocknungsgas" | 35 Norm m ³ / h |
| Querschnitt Trockenturm | 105 mm |

5

3) Charakterisierung der erhaltenen Feststoffpartikel aus einigen der oben genannten Beispiele:

Beispiel 1:

10

| | |
|------------------------|-------------------|
| Partikelgröße X_{50} | 2.5 μm |
| $Q_{(5.8)}$ | 97% |

Beispiel 2:

| | | |
|------------------------|-------------|---------------------------|
| Partikelgröße | X_{50} | 5.5 μm |
| | $Q_{(5.8)}$ | 53.3% |
| Spezifische Oberfläche | S_m | 1.9 m^2/g |

Beispiel 3:

5

| | | |
|------------------------|-------------|---------------------------|
| Partikelgröße | X_{50} | 2.4 μm |
| | $Q_{(5.8)}$ | 96.7% |
| Spezifische Oberfläche | S_m | 5.0 m^2/g |

Beispiel 4:

| | | |
|------------------------|-------------|---------------------------|
| Partikelgröße | X_{50} | 3.0 μm |
| | $Q_{(5.8)}$ | 90.0% |
| Spezifische Oberfläche | S_m | 3.4 m^2/g |

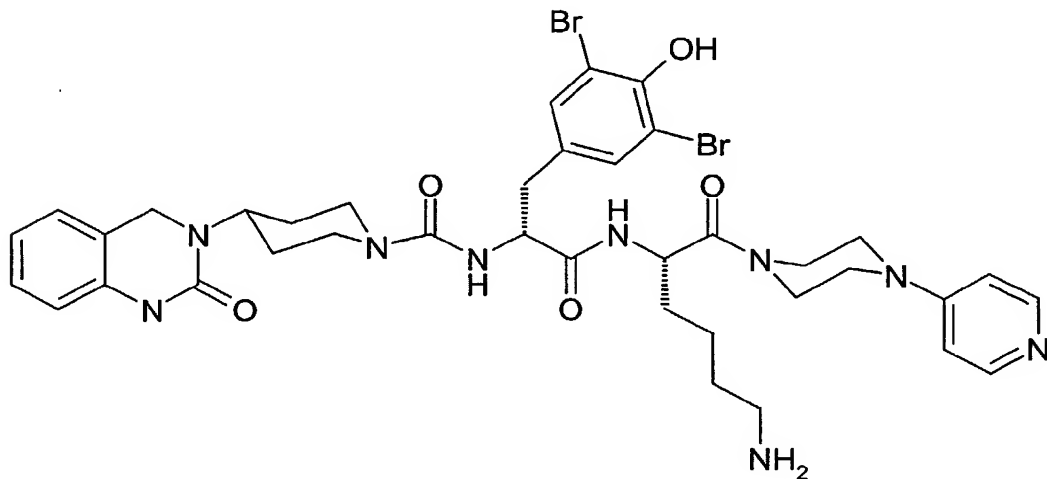
10

Kurzbeschreibung der Abbildungen

15 Figuren 1 bis 4 zeigen rasterelektronische Aufnahmen von Mikropartikeln, welche aus einigen der oben genannten Beispiele nach dem erfindungsgemäßen Verfahren aus einer wässrigen Sprühlösung hergestellt wurden.

Patentansprüche

1. Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
5 [BIBN4096] der Formel



2. Säureadditionssalze gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat, -Lactat, -Succinat, -Gluconat, -Acetat, -Formiat, -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat, -Hydroxysuccinat und -p-Toluolsulfonat.

3. Säureadditionssalze gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat und Hydrobromid.

4. 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin Hydrochlorid.

5. Verfahren zur Herstellung der Säureadditionssalze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser und einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, gelöst wird,

5

(b) die so hergestellte Lösung mit einem Überschuss der Säure, bevorzugt mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der Säure, versetzt wird und

(c) das Lösungsmittel entfernt wird.

10

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel bei vermindertem Druck oder mittels Sprühtrocknung entfernt wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel mittels Sprühtrocknung entfernt wird.

15

8. Verwendung eines Säureadditionssalzes von BIBN4096 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Pulverinhalativums zur Behandlung von Migräne.

20

9. Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums, umfassend die Schritte

(a) Lösen des nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7 hergestellten Salzes oder

25

Lösen des Wirkstoffs BIBN4096 in einem wässrigen System, enthaltend entsprechend der zu lösenden Wirkstoffmenge einen Überschuss, bevorzugt 0.9 bis 1.1 Äquivalente, einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, wobei der Wirkstoff in das entsprechende Salz übergeführt wird,

30

(b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert X_{50} von 1.5 bis 30 μm , bevorzugt von 1.5 bis 20 μm , besonders bevorzugt von 1.5 bis 8

μm , und $Q_{(5,8)}$ zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 50% und 100% erzielt wird,

(c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:

- einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100 °C bis 350 °C, bevorzugt zwischen 120 °C und 250 °C und besonders bevorzugt zwischen 130 °C und 200 °C,
- einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40 °C bis 120 °C,
- einem Volumenstrom des Sprühgases von 1 Nm³/h bis 15 Nm³/h und
- einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15 Nm³/h bis 1500 Nm³/h, bevorzugt von 15 Nm³/h bis 150 Nm³/h, und

(d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trocknungsgasstrom auf übliche Weise.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprühtrocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 0.5 bis 25 Gew.-% aufweist.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprühtrocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 1 bis 20 Gew.-% aufweist.

12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprühtrocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 2 bis 10 Gew.-% aufweist.

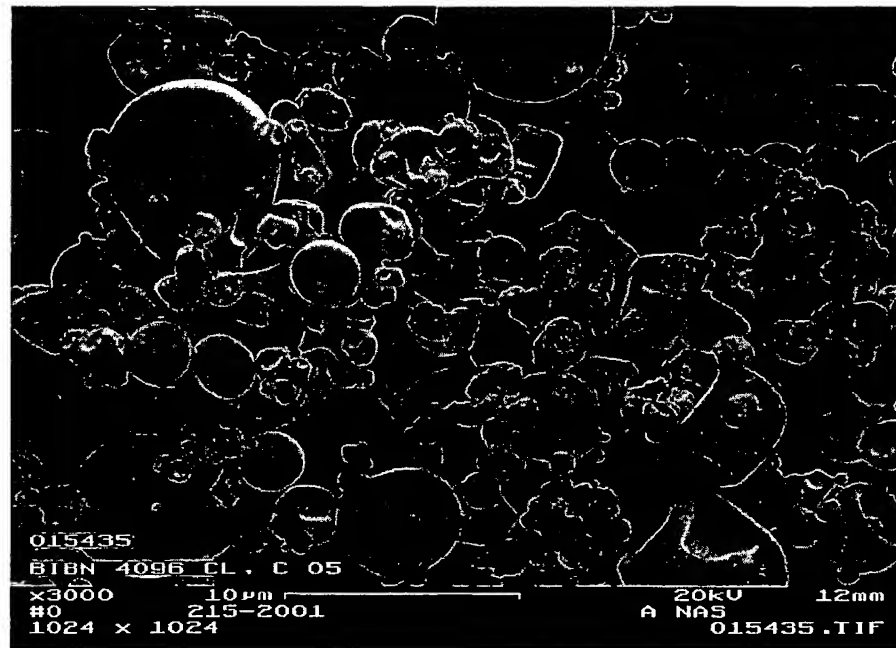
13. Pulverinhalativum, enthaltend ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in Form von sphärisch nanostrukturierten Partikeln, dadurch gekennzeichnet, dass

- 5 (a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen $1 \text{ m}^2/\text{g}$ und $20 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweisen,
- (b) der Kennwert $Q_{(5,8)}$ zwischen 50% und 100% und
- 10 (c) der Parameter X_{50} zwischen $1 \text{ }\mu\text{m}$ und $6 \text{ }\mu\text{m}$ liegt.

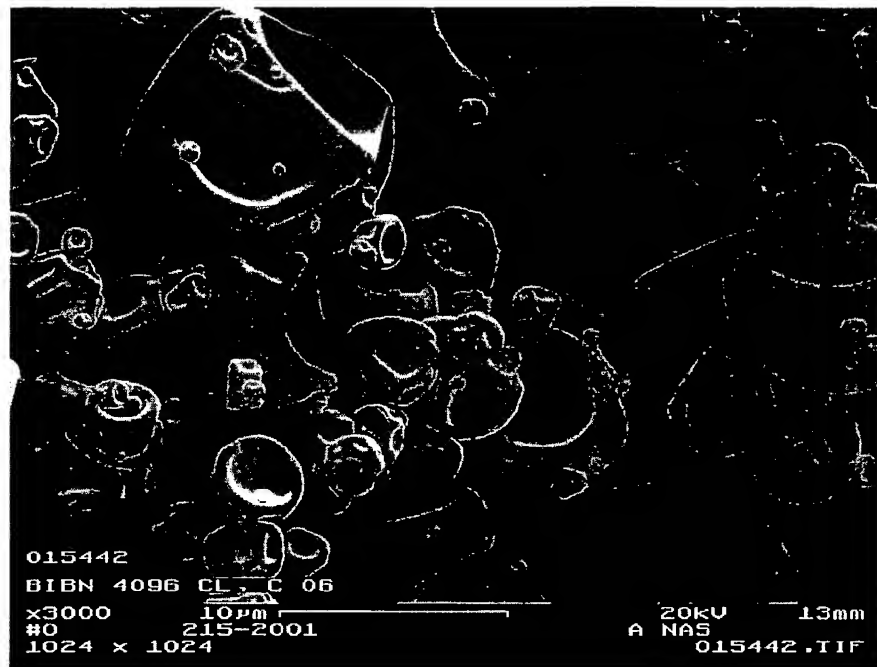
14. Pulverinhalativum gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen $1 \text{ m}^2/\text{g}$ und $10 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweisen.

- 15 15. Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 13 bis 14, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12.

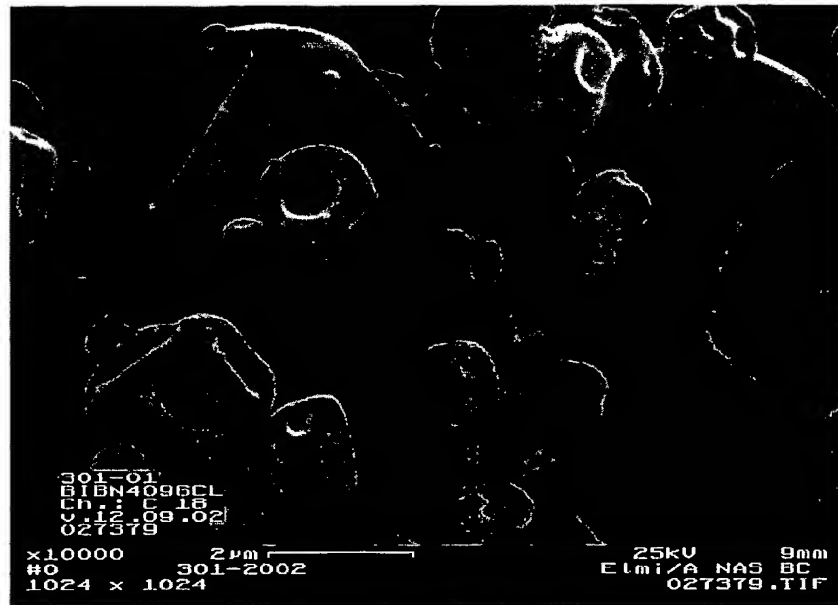
Figur 1: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung; Beispiel 1).



Figur 2: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung, Beispiel 2).

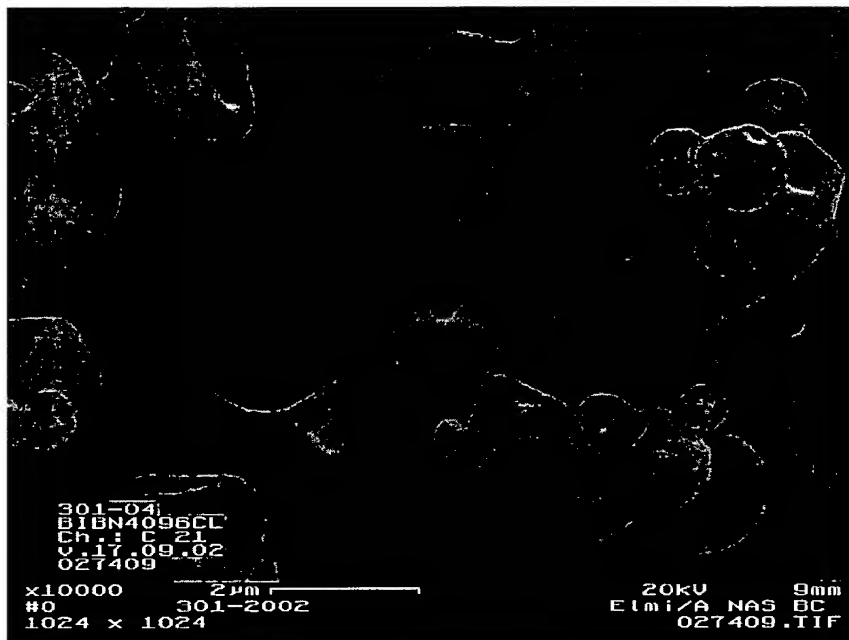


Figur 3: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung, Beispiel 3).



Figur 4: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung, Beispiel 4).

5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/065 A61K38/05 A61K9/12 C07D401/14 C07D401/239
C07D401/213 C07D401/211 A61K31/517 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ; ENTZEROTH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19 March 1998 (1998-03-19) Formel 154; Seiten 1, 172, 173, 175, 176, Beispiel IV | 1-4, 8, 13-15 |
| Y | ----- WO 01 10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI () 15 February 2001 (2001-02-15) Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5 | 5-7 |
| X | ----- WO 01 10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI () 15 February 2001 (2001-02-15) Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5 | 1-4, 13-15 |
| Y | ----- US 6 165 506 A (JAIN RAJEEV A ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 2-3; example 1 | 5-7 |
| Y | ----- US 6 165 506 A (JAIN RAJEEV A ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 2-3; example 1 | 5-7 |
| | ----- -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2003

Date of mailing of the international search report

08/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmidt, Harald

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/01482

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | DOODS H ET AL: "Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 129, no. 3, 2000, pages 420-423, XP000992559 ISSN: 0007-1188 the whole document --- | |
| A | WO 01 32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST ;LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI C) 10 May 2001 (2001-05-10) page 9; examples 2-8 --- | |
| A | WO 00 24362 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH) 4 May 2000 (2000-05-04) page 7 -page 8; claims 1,19 ----- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9811128 | A | 19-03-1998 | DE 19636623 A1 | 12-03-1998 |
| | | | DE 19720011 A1 | 19-11-1998 |
| | | | AU 721035 B2 | 22-06-2000 |
| | | | AU 4119697 A | 02-04-1998 |
| | | | BG 103250 A | 31-05-2000 |
| | | | BR 9712023 A | 31-08-1999 |
| | | | CN 1230196 A | 29-09-1999 |
| | | | CZ 9900823 A3 | 16-06-1999 |
| | | | EE 9900115 A | 15-10-1999 |
| | | | WO 9811128 A1 | 19-03-1998 |
| | | | EP 0927192 A1 | 07-07-1999 |
| | | | HR 970481 A1 | 31-08-1998 |
| | | | JP 2000505100 T | 25-04-2000 |
| | | | NO 991130 A | 05-05-1999 |
| | | | NZ 334543 A | 23-06-2000 |
| | | | PL 331989 A1 | 16-08-1999 |
| | | | SK 29799 A3 | 13-03-2000 |
| | | | TR 9900537 T2 | 21-07-1999 |
| | | | TW 477792 B | 01-03-2002 |
| | | | TW 498076 B | 11-08-2002 |
| | | | US 6344449 B1 | 05-02-2002 |
| | | | US 2001036946 A1 | 01-11-2001 |
| | | | ZA 9708083 A | 17-12-1999 |
| | | | HU 9904501 A2 | 28-04-2000 |
| | | | KR 2000044040 A | 15-07-2000 |
| WO 0110425 | A | 15-02-2001 | DE 19937304 A1 | 15-03-2001 |
| | | | AU 6992800 A | 05-03-2001 |
| | | | BG 106391 A | 30-09-2002 |
| | | | BR 0013009 A | 30-04-2002 |
| | | | CA 2378428 A1 | 15-02-2001 |
| | | | CN 1370069 T | 18-09-2002 |
| | | | CZ 20020497 A3 | 12-06-2002 |
| | | | EE 200200061 A | 15-04-2003 |
| | | | WO 0110425 A2 | 15-02-2001 |
| | | | EP 1207884 A2 | 29-05-2002 |
| | | | HU 0202397 A2 | 28-10-2002 |
| | | | JP 2003506403 T | 18-02-2003 |
| | | | NO 20020605 A | 07-02-2002 |
| | | | SK 1972002 A3 | 04-06-2002 |
| | | | TR 200200359 T2 | 21-05-2002 |
| | | | US 6521609 B1 | 18-02-2003 |
| US 6165506 | A | 26-12-2000 | AT 219932 T | 15-07-2002 |
| | | | AU 5677099 A | 27-03-2000 |
| | | | CA 2342309 A1 | 16-03-2000 |
| | | | DE 69902046 D1 | 08-08-2002 |
| | | | DE 69902046 T2 | 27-02-2003 |
| | | | EP 1109536 A1 | 27-06-2001 |
| | | | JP 2002524413 T | 06-08-2002 |
| WO 0132144 | A | 10-05-2001 | WO 0013672 A1 | 16-03-2000 |
| | | | AU 4235300 A | 14-05-2001 |
| | | | CA 2389219 A1 | 10-05-2001 |
| | | | CN 1384733 T | 11-12-2002 |
| | | | EP 1223915 A1 | 24-07-2002 |
| | | | JP 2003513031 T | 08-04-2003 |
| | | | NO 20021800 A | 24-06-2002 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0132144 | A | WO 0132144 A1 | 10-05-2001 |
| | | US 6518239 B1 | 11-02-2003 |
| WO 0024362 | A | | |
| | 04-05-2000 | US 6509005 B1 | 21-01-2003 |
| | | AU 2143000 A | 15-05-2000 |
| | | BR 9915095 A | 15-01-2002 |
| | | CA 2344637 A1 | 04-05-2000 |
| | | CN 1324236 T | 28-11-2001 |
| | | EP 1124551 A2 | 22-08-2001 |
| | | JP 2002528399 T | 03-09-2002 |
| | | WO 0024362 A2 | 04-05-2000 |
| | | US 2002031480 A1 | 14-03-2002 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/065 A61K38/05 A61K9/12 C07D401/14 C07D401/239
 C07D401/213 C07D401/211 A61K31/517 A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X | WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ; ENTZERO TH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19. März 1998 (1998-03-19) | 1-4, 8, 13-15 |
| Y | Formel 154; Seiten 1, 172, 173, 175, 176, Beispiel IV | 5-7 |
| X | WO 01 10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI () 15. Februar 2001 (2001-02-15) | 1-4, 13-15 |
| Y | Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5 | 5-7 |
| Y | US 6 165 506 A (JAIN RAJEEV A ET AL) 26. Dezember 2000 (2000-12-26) Spalte 2-3; Beispiel 1 | 5-7 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmidt, Harald

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A | DOODS H ET AL: "Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, Bd. 129, Nr. 3, 2000, Seiten 420-423, XP000992559 ISSN: 0007-1188 das ganze Dokument ---- | |
| A | WO 01 32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST ;LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI C) 10. Mai 2001 (2001-05-10) Seite 9; Beispiele 2-8 ----- | |
| A | WO 00 24362 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH) 4. Mai 2000 (2000-05-04) Seite 7 -Seite 8; Ansprüche 1,19 ----- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9811128 | A | 19-03-1998 | DE 19636623 A1 12-03-1998 |
| | | | DE 19720011 A1 19-11-1998 |
| | | | AU 721035 B2 22-06-2000 |
| | | | AU 4119697 A 02-04-1998 |
| | | | BG 103250 A 31-05-2000 |
| | | | BR 9712023 A 31-08-1999 |
| | | | CN 1230196 A 29-09-1999 |
| | | | CZ 9900823 A3 16-06-1999 |
| | | | EE 9900115 A 15-10-1999 |
| | | | WO 9811128 A1 19-03-1998 |
| | | | EP 0927192 A1 07-07-1999 |
| | | | HR 970481 A1 31-08-1998 |
| | | | JP 2000505100 T 25-04-2000 |
| | | | NO 991130 A 05-05-1999 |
| | | | NZ 334543 A 23-06-2000 |
| | | | PL 331989 A1 16-08-1999 |
| | | | SK 29799 A3 13-03-2000 |
| | | | TR 9900537 T2 21-07-1999 |
| | | | TW 477792 B 01-03-2002 |
| | | | TW 498076 B 11-08-2002 |
| | | | US 6344449 B1 05-02-2002 |
| | | | US 2001036946 A1 01-11-2001 |
| | | | ZA 9708083 A 17-12-1999 |
| | | | HU 9904501 A2 28-04-2000 |
| | | | KR 2000044040 A 15-07-2000 |
| WO 0110425 | A | 15-02-2001 | DE 19937304 A1 15-03-2001 |
| | | | AU 6992800 A 05-03-2001 |
| | | | BG 106391 A 30-09-2002 |
| | | | BR 0013009 A 30-04-2002 |
| | | | CA 2378428 A1 15-02-2001 |
| | | | CN 1370069 T 18-09-2002 |
| | | | CZ 20020497 A3 12-06-2002 |
| | | | EE 200200061 A 15-04-2003 |
| | | | WO 0110425 A2 15-02-2001 |
| | | | EP 1207884 A2 29-05-2002 |
| | | | HU 0202397 A2 28-10-2002 |
| | | | JP 2003506403 T 18-02-2003 |
| | | | NO 20020605 A 07-02-2002 |
| | | | SK 1972002 A3 04-06-2002 |
| | | | TR 200200359 T2 21-05-2002 |
| | | | US 6521609 B1 18-02-2003 |
| US 6165506 | A | 26-12-2000 | AT 219932 T 15-07-2002 |
| | | | AU 5677099 A 27-03-2000 |
| | | | CA 2342309 A1 16-03-2000 |
| | | | DE 69902046 D1 08-08-2002 |
| | | | DE 69902046 T2 27-02-2003 |
| | | | EP 1109536 A1 27-06-2001 |
| | | | JP 2002524413 T 06-08-2002 |
| | | | WO 0013672 A1 16-03-2000 |
| WO 0132144 | A | 10-05-2001 | AU 4235300 A 14-05-2001 |
| | | | CA 2389219 A1 10-05-2001 |
| | | | CN 1384733 T 11-12-2002 |
| | | | EP 1223915 A1 24-07-2002 |
| | | | JP 2003513031 T 08-04-2003 |
| | | | NO 20021800 A 24-06-2002 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0132144 A | | WO 0132144 A1 | 10-05-2001 |
| | | US 6518239 B1 | 11-02-2003 |
| WO 0024362 A | 04-05-2000 | US 6509005 B1 | 21-01-2003 |
| | | AU 2143000 A | 15-05-2000 |
| | | BR 9915095 A | 15-01-2002 |
| | | CA 2344637 A1 | 04-05-2000 |
| | | CN 1324236 T | 28-11-2001 |
| | | EP 1124551 A2 | 22-08-2001 |
| | | JP 2002528399 T | 03-09-2002 |
| | | WO 0024362 A2 | 04-05-2000 |
| | | US 2002031480 A1 | 14-03-2002 |